

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許番号

特許第3068656号

(P3068656)

(45)発行日 平成12年7月24日(2000.7.24)

(24)登録日 平成12年5月19日(2000.5.19)

(51)Int.Cl.⁷
C 0 7 K 7/06
A 2 3 L 1/305
A 6 1 K 38/00
38/55
A 6 1 P 9/12

識別記号
Z N A

F I
C 0 7 K 7/06
A 2 3 L 1/305
A 6 1 P 9/12
C 1 2 P 21/06
A 6 1 K 37/18

請求項の数 5 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-42022
(22)出願日 平成3年3月7日(1991.3.7)
(65)公開番号 特開平4-279597
(43)公開日 平成4年10月5日(1992.10.5)
審査請求日 平成10年1月7日(1998.1.7)

(73)特許権者 591045471
アビ株式会社
岐阜県岐阜市加納桜田町1丁目1番地
(72)発明者 鶴野 売之
岐阜市加納桜田町1丁目1番地 岐阜養蜂株式会社内
(72)発明者 三島 敏
岐阜市加納桜田町1丁目1番地 岐阜養蜂株式会社内
(74)代理人 100068755
弁理士 恩田 博宣
審査官 高堀 栄二

(54)【発明の名称】 新規なペプチド及びアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチド並びにそれらを含有する経口摂食組成物

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 Ser-Leu-Pro-Lys-Leu-His-Glu-Trp なる構造からなるペプチド。

【請求項2】 Ser-Leu-Pro-Ile-Leu-His-Glu-Trp-Lys なる構造からなるペプチド。

【請求項3】 Tyr-Asn-Glu-Va1-Pro なる構造からなるペプチド。

【請求項4】 ローヤルゼリーを蛋白質分解酵素により分解してなり、Ser-Leu-Pro-Lys-Leu-His-Glu-Trp、Ser-Leu-Pro-Ile-Leu-His-Glu-Trp-Lys又はTyr-Asn-Glu-Va1-Proなる構造からなるアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチド。

【請求項5】 経口摂食可能な請求項1～4のペプチドを含有する高血圧の予防又は治療のための経口摂食組成物。

2

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、高血圧の予防等を目的とする医薬品、健康食品等として有用な新規なペプチド及びアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチド並びにそれらを含有する経口摂食組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 今日の老齢化社会において、心臓病、脳血管障害、ガンなどの成人病は生命に重大な脅威を与えている。それらの増悪因子として大きなウェートを占めているものに高血圧症があり、高血圧症の治療および予防が大きな課題となっている。高血圧症には2次性高血圧症と本態性高血圧症があり、その中で主を占める本態性高血圧症は、食塩の摂取過剰、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、カリクレイン-キニン-プロ

スタグランシン系の調節不全、カテコラミン分泌過剰などの相互作用により、発症するものと考えられている。

【0003】このレニンーアンジオテンシン系、カリクレインーキニン系の調節にはアンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin Converting Enzyme、以下ACEといふ) が存在し、血液中に昇圧ペプチドであるアンジオテンシン2を産生する一方で、降圧ペプチドであるキニンを加水分解する作用を有する酵素である。従ってACEを阻害することは全体として血圧上昇を抑制することになる。

【0004】この様な考えから、天然物および合成物についてACE阻害物質の探索が精力的に行われ、すでにプロリン誘導体化合物がその有用性から実用に供されている。一方、ある種の食品、漢方薬の中にも、作用の強弱はあるものの本酵素阻害作用があることも報告されている(日本農芸化学会誌, Vol. 57, No. 11, 1143, 1983)。それらの中で、カゼインのトリプシン分解物についてだけがACE阻害ペプチドの単離、精製がなされ、アミノ酸構造も解明されているのが現状である(特開昭58-109425号)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】高血圧症の中でも、特に、本態性高血圧症は発症原因が多岐にわたるため、根本的な治療法もなく、対症療法がほとんどである。そのため日常的な血圧のコントロールは、いわゆる降圧剤もしくは血圧降下作用を有する成分の含有された健康食品を摂取することにより行われている。血圧を正常にコントロールすることは成人病の増悪因子を減少させ、ひいては生体の老化現象を遅延させるために、人類が切望しているものである。

【0006】古来、世界各国で食用されてきたローヤルゼリーは高血圧、糖尿病、ガン、更年期障害、神経痛、脳血管障害等に有用であると報告されている。また、若年者の正常な心身の発達をもたらし、ローヤルゼリーを食してきたものには長寿の者が多いと言われている。しかし、ローヤルゼリーの中の生理活性物質が何であるかについて解明した報告は少なく、ローヤルゼリーの中の最大の生理活性物質と言われている10-ヒドロキシデセン酸の作用をみたものがほとんどである。

【0007】そこで本発明の目的は、血圧を上昇させる作用を有するアンジオテンシン変換酵素を阻害し、降圧作用を発揮できるペプチドを提供すること及びこのペプチドを健康食品や医薬品として利用できる経口摂食組成物を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】即ち、第1の発明は、Ser-Leu-Pro-Lys-Leu-His-Glu-Trp なる構造からなるペプチド(以下、RJP8と略す)をその要旨としている。第2の発明は、Ser-Leu-Pro-Ile-Leu-His-Glu-Trp-Lys なる構造からなるペプチド(以下、RJP9と略す)を

その要旨としている。

【0009】第3の発明は、Tyr-Asn-Glu-Val-Pro なる構造からなるペプチド(以下、RJP5と略す)をその要旨としている。第4の発明は、ローヤルゼリーを蛋白質分解酵素により分解してなり、Ser-Leu-Pro-Lys-Leu-His-Glu-Trp、Ser-Leu-Pro-Ile-Leu-His-Glu-Trp-Lys 又はTyr-Asn-Glu-Val-Pro なる構造からなるアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチドをその要旨としている。第5の発明は、経口摂食可能な第1~4の発明のペプチドを含有する高血圧の予防又は治療のための経口摂食組成物をその要旨としている。

【0010】次に、各発明について詳細に説明する。第1~3の発明でいうペプチドRJP8、RJP9及びRJP5は、それぞれSer-Leu-Pro-Lys-Leu-His-Glu-Trp、Ser-Leu-Pro-Ile-Leu-His-Glu-Trp-Lys 及びTyr-Asn-Glu-Val-Pro なる構造を有し、後述する製造方法によって製造され、構造解析によって構造が決定されている。これらのペプチドは、前述したACEを阻害するペプチドである。上記ペプチドを構成するアミノ酸は、次20の意味を表す。即ち、Ser はセリン、Leu はロイシン、Pro はプロリン、Lys はリジン、His はヒスチジン、Glu はグルタミン酸、Trp はトリプトファン、Ile はイソロイシン、Tyr はチロシン、Asn はアスパラギン、Val はバリンである。

【0011】次に、第4の発明でいうローヤルゼリー由来のACE阻害ペプチドとしては、例えば以下に示す如きアミノ酸配列を有するRJPn(nはアミノ酸数を表す。例えば、n=4~20のポリペプチド)などがあり、それらは単独で、もしくは、混合物として用いられる。これらACE阻害ペプチドはトリプシン、キモトリプシン、ペプシン、プロメライン、パパイン、プロリンエンドペプチダーゼ等の蛋白質分解酵素のほか、細菌由来の蛋白質分解酵素〔例えばプロテアーゼ(ズブチリシン、サーモライシン、ナガーゼ等)〕の処理によって得られる。例えばRJP8の調製は次のようにして行われる。蜂蜜由来のローヤルゼリーをpH5.0~9.0の条件下トリプシンにより分解し、分解物を酸処理あるいは加熱処理することにより蛋白質分解酵素および未分解ローヤルゼリー蛋白を沈澱除去する。

【0012】次いで、上清を必要ならばアルカリで中和し、減圧下濃縮し、ゲル汎用の担体(東洋曹達株式会社製の商品名トヨパール40S)等を充填したカラムに添加し、蒸留水で溶出させ、ACE阻害画分を集め。そして、必要ならば同様の精製を繰り返すか又はイオン交換、疎水カラムクロマトグラフィ等で精製を繰り返すことにより、ACEを阻害する特徴を有するペプチドが得られる。

【0013】また、逆相カラムを用いた高速液体クロマトグラフィ〔溶出液: 0.05% トリフルオロ酢酸(TFA)を含むアセトニトリル/水のグラジェント溶出〕に

よりACE阻害画分を分取することができる。また、有機化学的な合成法により得ることができる。以下にポリスチレン樹脂を用いる固相法を利用し、ペプチドRJP₈の合成を行う。用いるアミノ酸はすべてL体を用い、官能基は以下のように封鎖しておく。即ち、Ser(Tos)、Lys(2-chlorophenoxy carbonyl)、His(Tos)、Glu(O-Bz1)、Trp(Tos)である。()内が保護基を示す。なお、アミノ酸保護基の略号は以下の置換基を表す。

【0014】

Boc: tert-butyloxycarbonyl基

Tos: p-トルエンスルfonyl基

Bz1: ベンジル基

PAM: p-methoxy phenyl acetamidomethyl resin

AA_n: n番目のアミノ酸

ポリスチレン樹脂に架橋されたAA₁ (AA₁-PAM)をTFAを用いた脱保護基反応によりH-AA₁-PAMを合成し、それにBoc-AA₂-OHをジクロロメタン中でDCC(ジシクロヘキシカルボジイミド)を用いてジメチルホルムアミド中で縮合させ、Boc-AA₂-AA₁-PAMを合成、未反応のAA₁-PAMを無水酢酸を用い不活性化する。

【0015】得られたBoc-AA₂-AA₁-PAMを再度TFAで脱保護基反応を行い、同様にBoc-AA₃-OHを縮合させ、以下同様にして、AA₈まで縮合反応を行う。なおAA₁=Ser, AA₂=Leu, AA₃=Pro, AA₄=Lys, AA₅=Leu, AA₆=His, AA₇=Glu, AA₈=Trpである。縮合反応終了後、フッ化水素(HF)を用い脱保護基反応を行い、Boc, PAMおよび側鎖の保護基を除去し、目的とするペプチドRJP₈を得る。

【0016】以上の様に得られたローヤルゼリー由来ACE阻害ペプチド類は通常、粉末の形状で単離し、適当な無毒性の経口投与用担体と共に適宜な形状、形態からなる組成物として医薬品又は経口摂食用もしくは経腸栄養剤などに供してもよい。組成物の例としてはACE阻害ペプチドと薬学的に許容される担体(賦形剤、滑沢剤、結合剤、着色剤、矯味剤、賦香剤)と共に経口投与用の医薬品製剤の形態、例えば錠剤(糖衣錠、発泡剤、フィルムコート錠、咀嚼錠など)、カプセル剤、トローク剤、粉末剤、細粒剤、顆粒剤などとしたものがある。

【0017】また、固体、液状の医薬品又は食品もしくは嗜好品、例えば、菓子類、粉末茶、スポーツ飲料、アルコール飲料、アイスクリーム、ヨーグルトなどの形態としてもよい。前記経口摂食食物中のACE阻害ペプチドの含有量は剤形により適宜選択が可能であるが一般に0.01~100重量%の範囲である。

【0018】以下の如く本発明の経口摂食物は後で示す試験例の様に強力なACE阻害作用を示し、これを高血圧症の予防、高血圧傾向の緩和または血圧調節を目的と

して、継続的に摂取することが可能であり、高血圧予防のための健康食品等としての使用により、その有効性が発揮できる。この目的に本発明の経口摂食物を用いる場合、一般的に1日あたり0.01~50mg/kg体重の範囲で経口摂食するのが適当である。

【0019】さらに、前記活性ペプチドと蜂産品、即ち、ローヤルゼリー、プロポリス、蜂蜜、花粉、蜂の子等と適宜に併用もしくは混和することにより、より一層効果を向上させることができる。即ち、上記の蜂産品で

10 も、加工したもの(例えば加熱処理したもの、又は凍結乾燥粉末などの各種形状のもの)であっても良い。また、経口摂食組成物としては、活性成分を薬学的に許容される担体と共に経口投与用の医薬品製剤の形態(例えば、錠剤など)にしたり、食品、嗜好品の形態にして用いることができる。

【0020】

【作用】第1~3の発明のペプチドRJP₈、RJP₉及びRJP₅は、いずれもACEを阻害する作用を発揮する。第4の発明では、ローヤルゼリーを原料とし、これを蛋白質分解酵素によって分解することにより得られるペプチドがアンジオテンシン変換酵素の阻害作用を発現する。

【0021】第5の発明では、第1~4の発明のペプチドを含有する組成物は、健康食品としての経口摂食組成物となり、ACEを阻害することにより、高血圧の予防等の作用が発現される。

【0022】

【実施例】以下に本発明を具体化した実施例について説明する。即ち、ACE阻害ペプチドの製造例、構造解析、ACE阻害ペプチドの活性測定法、本発明経口摂食物の活性成分であるローヤルゼリー由来ACE阻害ペプチドの急性毒性試験の結果について説明する。

【ACE阻害ペプチドの活性測定】1gの家兎の肺をアセトン中で沈降、乾燥した粉末(シグマ社製)を5mLのリン酸緩衝液(pH8.3)に溶解し、10000G、30分の遠心分離処理後の上清液を上記緩衝液で3倍に希釈してACE酵素液として、酵素阻害を測定した。測定法はBiochem.Pharm., Vol.20, pp1637~1648, 1971および, Anal.Biochem., Vol.84, pp361~369, 1978の方法に準じた。即ち、100mMリン酸カリウム緩衝液(300mM塩化ナトリウムを含む)pH8.3に、基質として1mMトリペプチド(Hip-His-Leu、ペプチド研究所製)を100μL、ACE酵素液100μL及び試料液100μLを加え、37°C、30分間の反応後、沸騰水中で5分間加熱することにより、反応を終了させ、反応生成物の馬尿酸をトリクロルトリアジン試薬で誘導体化し、測定波長382nmにおける吸光度を比色定量する方法である。

【0023】阻害率は次式より算出した。

$$\text{阻害率} = (E_0 - E_s) / E_0 \times 100\%$$

50 E₀: 阻害剤を含まない時の382nmの吸光度

E_s : 阻害剤を含む時の382 nmの吸光度

なお、阻害率50%の時の試料濃度をIC₅₀とする。

〔ACE阻害試験〕ACE阻害作用(IC₅₀)の結果は*

*表1の通りである。

【0024】

【表1】

試 料	IC ₅₀
製造例1のペプチド	108 μg/ml
RJP ₅	2.5 μg/ml
RJP ₈	2.8 μg/ml
RJP ₉	5.7 μg/ml
CEI ₁₂	110 μg/ml
CEI _{β7}	10 μg/ml
CEI ₆	10 μg/ml

【0025】表1において、CEI₁₂、CEI_{β7}、CEI₆はカゼイン由来ペプチドを示す。(フードケミカル、Nov. 39, 1988から引用した。)

〔蛋白質濃度の測定〕試料中のタンパク質の濃度をビュレット法で測定した。標準タンパク質として牛血清アルブミンを用いて換算した。

〔製造例1、ACE阻害ペプチドの製造例〕ローヤルゼリー蛋白2gをリン酸緩衝液(pH7)50mlに添加、さらにトリプシンを5mg加え、37℃で24時間インキュベートする。その後、沸騰水中で10分加熱処理する。放冷後、不溶物を遠心分離操作により除去し、得られた上清を陰イオン交換樹脂(東洋曹達株式会社製の商品名D E A E トヨパール)を充填したカラム(Φ30mm×30cm)に添加した。

【0026】未吸着画分を陽イオン交換樹脂(東洋曹達株式会社製の商品名S Pトヨパール)を充填したカラム(Φ20mm×30cm)に添加し、吸着画分についてギ酸アンモニウムのグラジエント溶出を行った。溶出条件は0~0.5Mギ酸アンモニウム水溶液、pH6.8、流速1.0ml/min。さらに、アミコン濃縮器を用い、分子量5000未満のACE阻害画分を集め、凍結乾燥後、ACE阻害ペプチド283mg(白色粉末)を得た。これはRJP₈、RJP₉及びRJP₅を含む粗組成物である。

〔製造例2、ACE阻害ペプチドの製造例〕ローヤルゼリー蛋白2gを50mlのリン酸緩衝液(pH2)に添加、さらにペプシン10mgを加え、37℃で24時間インキュベートする。その後、沸騰水中で10分間加熱処理する。放冷後、不溶物を遠心分離操作により除去し、得られた上清をトヨパール40Sが充填されたカラム(Φ30mm×100cm)に添加し、蒸留水で溶出した。

【0027】活性画分をS Pトヨパールを充填したカラム

*ム(Φ20mm×30cm)に添加し、吸着画分についてギ酸アンモニウムのグラジエント溶出を行った。溶出

20 条件は0~0.5Mギ酸アンモニウム水溶液、pH6.8、流速1.0ml/minである。さらに、アミコン濃縮器を用い、分子量5000以上、5000未満のACE阻害画分を集め、凍結乾燥後、ACE阻害ペプチド258mg(白色粉末)を得た。これはRJP₈、RJP₉及びRJP₅を含む粗組成物である。

〔製造例3、RJP₈の製造例〕ローヤルゼリー蛋白2gをリン酸緩衝液(pH7)50mlに添加、さらにトリプシンを5mgを加え、37℃で24時間インキュベートした。その後、塩酸でpH1にし、不溶物を遠心分離操作により除去し、得られた上清を減圧濃縮した。これを5mlに濃縮しセファデックスG-25カラムクロマトグラフィー(Φ30mm×100cm)において蒸留水で溶出し、活性画分を分取し、濃縮した。

【0028】さらに、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)：島津製作所製LC-8A型；カラムShimpack PREP-ODS(L)(Φ50mm×25cm)を用い、溶出液は0.05%TFAを含むアセトニトリルのグラジエント溶出で活性画分を分取した。流速は1.0ml/min、検出器はSPD-M6A、検出波長210nmである。なお、分取したACE阻害精製ペプチドのうちRJP₈の凍結乾燥後の収量は15.3mg(白色粉末)であった。

〔製造例4、RJP₉及びRJP₅の製造例〕製造例1で得られたACE阻害ペプチドを逆相カラムを用いたHPLCでさらに分離精製を行い数種のACE阻害ペプチドから製造例3と同様にRJP₉及びRJP₅を得た。

〔アミノ酸一次構造及びアミノ酸分析の例〕次に、アミノ酸一次構造解析及びアミノ酸分析を行った。

【0029】製造例3及び製造例4のペプチドは島津製作所製全自動タンパク質一次構造分析装置P SQ-1シ

ステムにより、以下のポリペプチドであることが示された。また、アミノ酸分析システム（WATER S社製の商品名、PICO-TAGシステム）により、RJP₈、RJP₉及びRJP₅のアミノ酸組成を支持する分析結果が得られた。

【0030】

(RJP₈ の一次構造)

Ser-Leu-Pro-Lys-Leu-His-Glu-Trp

(RJP₉ の一次構造)

Ser-Leu-Pro-Ile-Leu-His-Glu-Trp-Lys

(RJP₅ の一次構造)

Tyr-Asn-Glu-Val-Pro

(RJP₈ のアミノ酸組成)

Glu 14.30%

Ser 14.28%

His 14.32%

Pro 14.25%

Leu 28.72%

Lys 14.16%

Trp — (測定不可)

(RJP₉ のアミノ酸組成)

Glu 12.56%

Ser 12.37%

His 12.41%

Pro 12.43%

Leu 25.76%

Lys 12.67%

Ile 12.36%

Trp — (測定不可)

(RJP₅ のアミノ酸組成)

Glu 20.60%

Val 21.32%

Pro 19.56%

Asn 19.82%

Tyr 19.96%

〔各ACE阻害ペプチドの急性毒性試験〕

(1) 試験方法

各ACE阻害ペプチドの5%水溶液を試料にして、ICR系マウス体重平均21.9±0.4gのものを1群10匹用いて実験に供した。試験前1晩絶食させ、例えば、当該ペプチド5g/Kgをゾンデを用いて経口投与した。投与後、1週間、生死および一般症状などの観察を行った。

(2) 試験結果

例えばRJP₅のLD₅₀は5g/Kg以上であり、死亡例はなかった。また、一般症状観察では虚脱、立毛、呼吸異常、るいそう（震え）、腹這い、発汗などの異常状態は全く見られなかった。なお、他のACE阻害ペプチドの結果も同様であった。

【0031】次に、製造例1、RJP₈、RJP₉及び

RJP₅のACE阻害ペプチドの降圧作用について試験した。

〔実験例1、各ACE阻害ペプチドの降圧試験〕

(1) 試料及び投与方法

製造例1、製造例3及び製造例4で得られたペプチド1g/Kg体重となるように生理食塩水に溶解したもの5mlをゾンデで強制的に経口投与した。

(2) 実験動物

雄性自然発症高血圧ラット（SHR）8週令を1週間予備飼育した後、1群5匹使用した。

(3) 血圧測定

投与前後、非観血的尾動脈血圧計（理研）を用いて、経時的に各ラットの血圧を測定した。そして、その平均値を求めた。

(4) 試験結果

結果を表2に示した。表2より明らかなように、投与量に依存した血圧降下作用がみられた。また、その降下は投与6時間後でも持続していた。

〔実験例2、配合例7の健康食品の降圧試験〕後述する

配合例7の健康食品（プロポリス液にRJP₈を混ぜたもの）3g/kg体重をゾンデで強制的に投与した。対照にはACE阻害ペプチドを含まないものを用いた。

【0032】以下、実験例1と同様に行った。その結果を表2に示す。次に、製造例1のペプチド又はRJP₈を配合して、下記配合例1～7に示す経口摂食組成物を作製した。

〔配合例1〕脱脂粉乳8.0重量%、植物油脂11.0重量%、砂糖14.0重量%、安定剤0.3重量%、乳化剤0.3重量%、香料0.1重量%、製造例1のペプチド1.0重量

30%、卵黄7.0重量%、水55.0重量%を混合、攪拌してアイスクリームを得た。

〔配合例2〕精製ハチミツ12000mg、ビタミンC1000mg、L-グルタミン酸ナトリウム10mg、ニコチン酸アミド10mg、製造例1のペプチド5mg、香料適量、これらに水を加えて全量を50mlとし、これを混合、攪拌してドリンク剤を得た。

〔配合例3〕食塩に製造例1のペプチドを5重量%混合して食卓塩を得た。

〔配合例4〕通常の製造方法で造られた味噌に、製造例40 1のペプチドを0.5重量%練り込むことにより味噌を作製した。

〔配合例5〕通常の製造方法で造られた醤油100mlあたり、製造例1のペプチドを0.5重量%混合することにより醤油を作製した。

〔配合例6〕通常の製造方法で造られたパン生地に製造例1のペプチドを0.1重量%添加することによりパンを作製した。

〔配合例7〕通常の製造方法で造られた健康食品、例えばプロポリス食品100gあたり、1重量%のRJP₈を添加することにより健康食品を作製した。

【0033】

* * 【表2】

ペプチドの 投与量	血圧降下 mmHg		
	1Hr 後	3Hr 後	6Hr 後
製造例1のペプチド 1000mg/kg	9.5	16.5	19.5
RJP ₅ 500mg/kg	7.5	19.8	21.0
RJP ₈ 250mg/kg 500mg/kg 1000mg/kg	3.8 8.9 15.0	15.7 20.8 24.0	17.0 22.0 23.8
RJP ₉ 1000mg/kg	12.0	19.0	21.8
実験例2の健康食品 3000mg/kg 対照	— —	12.5 5.0	13.8 8.0
カゼイン由来ペプチドA 2800mg/kg (注1)	—	32.0	22.0 (注2)

【0034】表2において、血圧降下の値は、投与前血圧—投与後血圧の値を示す。なお、各例における投与前の血圧値は150～160mmHgである。

(注1)特開昭62-270533号公報の試験例1に基づく。この場合の血圧の初期値は174mmHgである。

(注2)投与5時間後の値である。

【0035】上記のように、ローヤルゼリーを蛋白質分解酵素で分解して得たペプチドを含む組成物を経口投与することにより、有効な血圧降下物質が得られたことはローヤルゼリーが古来から言われてきた生理作用を証明するものである。図1は、製造例1で得られたペプチドのフラクション数と波長280nmにおける吸光度との関係及びACE阻害活性を示すグラフである。図中、実線1は製造例1で得られたペプチドRJP₈、RJP₉及びRJP₅を含む粗組成物についてのフラクション数と吸光度との関係を示す線である。また、破線2はこの粗組成物についてのACE阻害活性を示す線である。同図からわかるように、実線1の吸光度が高くなるほど、それに対応して破線2も高くなっている、相関関係が認められる。そして、各ピークの位置にRJP₈、RJP₉又はRJP₅が存在しており、これを単離することによって、RJP₈、RJP₉及びRJP₅が得られる。

【0036】

【発明の効果】第1～3の発明でいうペプチドであるRJP₈、RJP₉及びRJP₅は、いずれも新規なペプチドであり、安全性が高く、高血圧の予防、治療等に有効性の高い医薬品または食品等の経口摂食組成物として有用なものであるという優れた効果を奏する。

【0037】第4の発明では、ローヤルゼリーを蛋白質※50

※分解酵素によって分解してなるペプチドは、特に高血圧の予防、治療等に有効であるという効果を奏する。第5の発明では、第1～4の発明のペプチドが、経口摂食可能なものであり、これを主成分とする組成物は、高血圧の予防等のための健康食品として好適な経口摂食組成物となるという効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例を表し、ペプチドのフラクション数と吸光度との関係及びアンジオテンシン変換酵素阻害活性を示すグラフである。

【配列表】

配列番号：1

配列の長さ：8

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Leu Pro Lys Leu His Glu Trp

1 5

40 配列番号：2

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Leu Pro Ile Leu His Glu Trp Lys

1 5

配列番号：3

配列の長さ：5

配列の型：アミノ酸

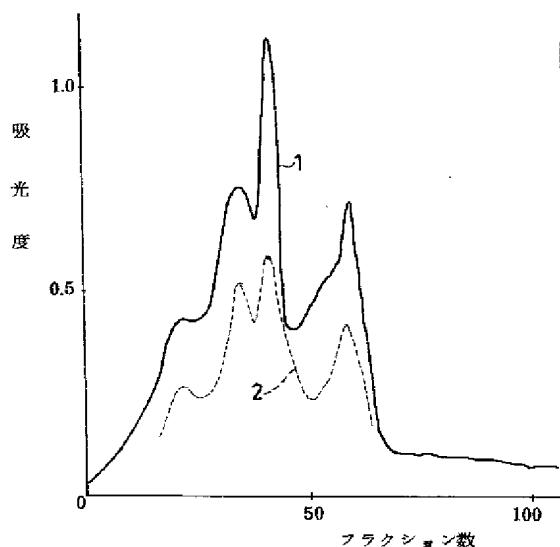
13

14

トポロジー：直鎖状
配列の種類：ペプチド
配列

Tyr Asn Glu Val Pro
1 5

【図1】



フロントページの続き

(51) Int.C1.7
// C 1 2 P 21/06

識別記号 F I
A 6 1 K 37/64

(58) 調査した分野(Int.C1.7, DB名)

C07K 7/06
C A (STN)
REGISTRY (STN)
WPI (DIALOG)
BIOSIS (DIALOG)
JICSTファイル (JOIS)